

CZ

L20 ANSWER 34 OF 44 CA COPYRIGHT 2001 ACS

Accession Number

107:242630 CA Full Text

Title

Bases for sustained-release pharmaceutical for oral cavity application

Inventor

Yanagibashi, Norio; Ono, Fujio; Yanase, Tomiyuki; Ito, Hiroko

Patent Assignee/Corporate Source

Lion Corp., Japan

Source

Japan Kokai Tokkyo Koho, 6 pp. CODEN: JKXXAF

Language

Japanese

Patent Information

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 62142112	A2	19870625	JP 1985-280697	19851213
JP 06037386	B4	19940518		

Abstract

An adhesive film-forming base for sustained-release pharmaceuticals for oral cavity application is a liquid or paste containing film-forming high mol. weight substance (that are soluble in lower alcs. but insol. or hardly soluble in water) and adhesive resins dissolved in an alc. solvent. A paste for application to the oral mucosa for stomatitis treatment contained Et cellulose (100 cp) 2.0, Et cellulase (10 cp) 10.0, hydrogenated rosin 20.0, castor oil 10, triamcinolone acetonide 0.005, chlorhexidine gluconate 0.8, distilled water 5.0, and EtOH 52.195%.

34

C2

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑭ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報(A)

昭62-142112

⑰ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑱ 公開 昭和62年(1987)6月25日

A 61 K 9/70

V-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑲ 発明の名称 口腔用滞留型薬剤

⑳ 特 願 昭60-280697

㉑ 出 願 昭60(1985)12月13日

㉒ 発 明 者	柳 橋 憲 夫	東京都杉並区上井草1-26-12
㉓ 発 明 者	小 野 富 士 夫	東京都台東区今戸2-26-6, 509
㉔ 発 明 者	矢 那 瀬 臣 幸	東京都新宿区新宿6-15-6
㉕ 発 明 者	伊 東 裕 子	東京都葛飾区立石7-19-9
㉖ 出 願 人	ライオン株式会社	東京都墨田区本所1丁目3番7号
㉗ 代 理 人	弁理士 小島 隆司	

明 細 書

1. 発明の名称

口腔用滞留型薬剤

2. 特許請求の範囲

1. 低級アルコールに可溶で水に不溶もしくは溶解の造膜性高分子物質と粘着性樹脂とをアルコール溶液中に溶解して液状又はペースト状に形成したことを特徴とする粘着性被膜形成可能な口腔用滞留型薬剤。

2. 造膜性高分子物質がエチルセルロース又はポリ酢酸ビニルである特許請求の範囲第1項記載の薬剤。

3. 粘着性樹脂がロジン系樹脂もしくはセラック系樹脂又はこれらの誘導体である特許請求の範囲第1項又は第2項記載の薬剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、口腔内に適用した場合に、粘膜により粘着性の被膜を形成し、唾液で流されることがなく長時間に亘って確実に患部に滞留する口腔用滞

留型薬剤に関するものである。

従来の技術

従来、口腔内に薬剤を滞留させる薬剤としては、下記のものが公知である。

① プラスチペースにCMC-Naを分散させた薬剤。

② プラスチペースにポリアクリル酸塩を分散させた薬剤。

特開51-38412、特開53-86011

③ ポリアクリル酸又はその塩とヒドロキシプロピルセルロースを混合した薬剤。

特開54-431320、特開54-431321、特開55-62012

④ スポンジ状高分子膜(オーラルバンド)。

実開55-92334、特開55-83715、特開55-84166

特開55-84167、特開55-83709、特開55-83710

特開56-18912、特開56-68608、特開58-213709

特開59-48409、特開59-186913、特開60-215622

発明が解決しようとする問題点

しかし、これらの薬剤は、滞留時間が比較的短く、口腔の狭い部位、例えば歯間、歯肉ポケット

特開昭62-142112(2)

外などに適用し難く、また使用に際して違和感があるなどの問題がある。このため、このような欠点のない口腔用滞留型薬剤が望まれていた。

本発明は、上記要望に応えるためになされたもので、口腔内に適用した際に被膜を形成して患部に容易に接着し、滞留性が良好で、飲食、会話などの通常の行動に際しても剥離せず、また異物感がなく、使用感に優れ、しかも薬物を含有させた場合に薬物の組織への放出が長時間に亘って持続する新しいタイプの口腔用滞留型薬剤を提供することを目的とする。

問題点を解決するための手段及び作用

本発明者らは、上記目的を達成するため、鋭意工夫を積み重ねた結果、低級アルコールに可溶で水に不溶もしくは難溶の造膜性高分子物質と粘着付与樹脂とを同時に配合したアルコール性の液剤又はペーストとすることにより、適用したときに唾液によって非常に滞留性のよい粘着性の被膜（薄膜）が形成され、使用に際して違和感のない薬剤が得られ、上述した目的が効果的に達成され

るに可溶で水に不溶又は難溶の造膜性高分子物質と粘着付与樹脂を配合したアルコール液剤又はペースト剤とすることにより賦与されるものであり、造膜性高分子物質単独、粘着付与樹脂単独では十分な滞留性が得られず、本発明の目的が達成し得ないものである。

以下、本発明につき更に詳しく説明する。

本発明に使用される造膜性高分子物質としては、低級アルコールに可溶で水に不溶もしくは水に難溶な高分子物質であればいずれのものでも使用できるが、特にエチルセルロース、ポリ酢酸ビニル、硝酸セルロースなどが好ましい。

これら高分子物質としては必ずしも制限されないが、エチルセルロースの場合はエトキシ基含有量45～50%、粘度4～200cp（トルエン；エタノール＝80：20（重量比）の溶液にエチルセルロースを5%濃度で溶解したものの粘度、25℃）、特にエトキシ基47.5～49.5%、粘度10～100cpのものが好ましい。また、ポリ酢酸ビニルの場合は重合度200～2000、粘度

ることを知見し、本発明に到達した。

従って、本発明は、低級アルコールに可溶で水に不溶もしくは難溶の造膜性高分子物質と粘着付与樹脂とをアルコール溶剤に溶解して液状又はペースト状に形成したことを特徴とする粘着性被膜形成可能な口腔用滞留型薬剤を提供するものである。

本発明で提供される薬剤の第一の特徴は、口腔内の患部に容易に接着し、その接着性が長時間にも亘り持続することである。しかも、この接着性は飲食、喫茶、喫煙、会話などの口腔内活動に何ら影響されることがない。また、本発明で提供される薬剤の第二の特徴は、液剤又はペースト剤で投与したものが口腔内において薄い膜の状態で接着するため、違和感がほとんどないことである。更に、本発明で提供される薬剤の第三の特徴は、液剤又はペースト剤であるために、従来の液剤では投与しにくかった歯間部や歯周ポケットなどへ容易に投与できる点である。

本発明の薬剤のこれらの特徴は、低級アルコー

1000～30000cp（メタノールに50%濃度で溶解したものの粘度、25℃）、特に重合度800～1500、粘度7000～20000cpのものが好ましい。

なお、これらの高分子物質はその1種を単独で用いてもよく、2種以上を併用するようにしてもよい。

造膜性高分子物質の配合量は、高分子物質の種類、重合度、使用目的等により異なるが、薬剤全体の0.5～50%（重量%、以下特記しない限り同じ）が好ましく、更に好ましくは1～30%である。

また、粘着付与樹脂は、低級エタノールに可溶で、配合する造膜性高分子物質と相溶性の良いものであればいずれのものでも良いが、特にロジン系樹脂、セラック系樹脂又はこれらの誘導体が好ましい。ロジン系樹脂、ロジン誘導体としてはガムロジン、ワッドロジン、トール油ロジン、不飽和ロジン、水添ロジン、マレイン化ロジンなどがある。また、セラック系樹脂としては、セラック、

特開昭62-142112(3)

白色透明セラックなどがある。なお、本発明においてはこれらの1種又は2種以上を使用することができる。

これらの粘着付与樹脂の配合量は、薬剤全体の1〜70%、特に5〜50%とすることが好ましい。

また、造膜性高分子物質と粘着付与樹脂とは、重量比として1:0.5〜1:50、特に1:2〜1:20の割合で使用することが効果的である。

本発明の薬剤は、上述した造膜性高分子物質と粘着付与樹脂とをアルコール性溶剤又はペーストとするが、この場合アルコール溶剤としてはエタノール、イソプロパノール等が好適に用いられる。また、本発明薬剤には、これらのアルコール溶剤に加えて、造膜性高分子物質、粘着付与樹脂のアルコールへの溶解を妨げない範囲で水を配合しても差支えない。

更に、本発明薬剤には前記成分に加え、他の適宜な成分を配合できる。例えば、口腔内で形成される粘着性被膜に柔軟性を与えるため、植物油、

脂肪族アルコール、脂肪酸、アミド類、エステル類などの可塑剤を配合することができる。

また、本発明薬剤には、薬物を配合することが有効であり、本発明薬剤によって形成される粘着性被膜は配合された薬物を長時間に亘って徐々に放出するため、薬物の効果が長時間持続する。薬物としては、使用目的等により適宜選定されるが、例示すると

① 鎮痛消炎剤：（配合量）0.1〜5%

アセトアミノフェン、アスピリン、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、メフェナム酸、フルメナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、アルクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、フェノプロフェン、ナリンドラック、フェンプロフェン、クリダック、フルルビプロフェン、フェンチアザック、ブフェキサマック、チアプロフェン酸、ベンザダック、ピロキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、クロ

プロカイン、塩酸オキシプロカイン、メピバカイン、塩酸ロカイン、塩酸ピペロカインなど、

⑤ 殺菌消毒剤：0.01〜10%

チメロサル、フェノール、チモール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン、ボンピドンヨード、セチルピリジニウムクロライド、オイゲノール、塩化ベンゼトニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウムなど、

⑥ 血管収縮剤：0.05〜1%

硝酸ナフゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸フェニレクリン、塩酸トラマゾリンなど、

⑦ 止血剤：0.05〜1%

トロンピン、フィトナジオン、硫酸プロタミン、ε-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロム、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、ルチン、ヘスペリジン、ノスカノールなど、

⑧ 化学緩衝剤：0.05〜1%

フェゾン、ペンタゾシン、メピリゾールなど、

② ステロイド系消炎剤 0.002〜0.2%

ハイドロコルチゾン、アレドニゾロン、アキサメサゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸アレドニゾロン、メチルアレドニゾロン、酢酸アキサメサゾン、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、フルメタゾン、フルオロメソロン、プロピオン酸ベタメタゾンなど、

③ 抗ヒスタミン剤：0.1〜2%

塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、ジフェンヒドラミン、塩酸クロルフェニラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、クロルフェニラミン、塩酸イソナメンジル、塩酸トリベレナミン、塩酸プロメタジン、塩酸メシラジンなど、

④ 局所麻酔剤：0.05〜2%

塩酸ジブカイン、ジブカイン、塩酸リドカイン、リドカイン、ベンゾカイン、ター・カイン、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸クロロ

特開昭62-142112(4)

スルファミン、スルファチアゾール、スルファジジン、ホモスルファミン、スルファイソキサゾール、スルファイソミジン、スルファメチアゾール、スルファメトキシピリメジン、スルファイソメゾール、スルファモノメトキシソ、スルファジメトキシソ、スルファフェナゾール、スルファメトピラジン、ニトロフラゾン、シアノフラゾンなど、

が挙げられる。なお、薬物の配合量は上記の通りその種類により適宜選定されるが、一般的には薬剤全体の0.001～20%、特に0.002～10%とすることが出来る。この場合、薬剤から薬物の放出性をコントロールする目的で各種の界面活性剤、オイル類、水溶性高分子物質、多価アルコール類を配合することが出来る。

本発明の薬剤は、口腔内の患部に滴下、塗布などの適当な手段で適用することによって使用するものであるが、本発明薬剤は、低級アルコールに可溶で水に不溶もしくは難溶の親脂性高分子物質と粘着付与樹脂とを含有するアルコール性の液剤又

はペースト剤であるため、口腔内への適用によりアルコール^性溶剤が唾液と混ざり、遊離性高分子物質と粘着付与樹脂とを主体とした被膜が形成されると共に、この被膜が適用患部に接着するものである。この被膜は粘着性を有し、唾液で洗われることなく長時間に亘って確実に滞留するので、患部を保護し或いは患部に対する薬物の長時間安定した作用を保障する。なお、この被膜を取り去る場合は、ピンセットなどを用いることにより除去できる。また、経時的に自然に剥れる。

発明の効果

本発明の口腔用滞留型薬剤によれば、口腔内の狭い部位に対しても簡単に投与でき、使用性が優れていると共に、粘着性で滞留性に優れ、しかも違和感がなく、口腔内運動も自由で、使用感の良好な被膜を形成でき、従って本発明薬剤は口腔内患部の保護、薬物の安定した持続的な放出、薬物の持続化のために有効に使用されるものである。

次に実験例を示し、本発明の効果を具体的に説明する。なお、下記の例において、%は重量%

を示す。また、下記の例において、粘度はトルエン80重量%：エタノール20重量%の5%溶液における25℃のときの値である。

〔実験例1〕ヒトの歯牙を用いた滞留性実験

ヒトの臼歯に歯科用のドリルで径3mmの穴をあけ、人工的にう窩を作成した。このう窩に下記処方液の液剤（本発明品A、比較品B、C）を1滴（約30μl）滴下した。次に、この歯牙を人工唾液液を入れた50mlの遠心管に入れて水平にして振盪し、う窩から試料が消失するまでの時間を測定した。結果を第1表に示す。

本発明品(A)

エチルセルローズ (45cp)	5.0%
ガムロジン	25.0%
ヒマシ油	12.0%
精製水	5.0%
エタノール	53.0%
	100.0%

各成分をエタノールに溶かし、粘性の液を得る。

比較品(B)

エチルセルローズ (45cp)	5.0%
ヒマシ油	12.0%
精製水	5.0%
エタノール	78.0%
	100.0%

各成分をエタノールに溶かし、粘性の液を得る。

比較品(C)

ガムロジン	25.0%
ヒマシ油	12.0%
精製水	5.0%
エタノール	58.0%
	100.0%

各成分をエタノールに溶かし、粘性の液を得る。

第1表

	1	2	3	4	5	6	7	平均
本発明品A	320	280	310	270	300	420	380	326
比較品B	10	30	60	0	140	30	50	46
比較品C	30	40	50	20	120	30	60	50

(単位:分)

特開昭62-142112(5)

本発明品(A)は造膜性高分子物質だけを配合した比較品(B)、粘着付与^膜だけを配合した比較品(C)よりもはるかに長い滞留時間を示した。

なお、本発明品(A)及び比較品(B)はその適用により被膜を形成したが、比較品(C)は独立膜を作らず、粘着性の油状膜状物を形成した。

〔実施例2〕ハムスター頬袋粘膜を用いた滞留性実験

ハムスター頬袋粘膜を切り取り、直径15mmのゴム板に固定し、粘膜表面を調した後、表面に下記処方^のペースト剤(本発明品D、比較品D、F)を塗布した。この表面に一定量の人工唾液をスプレーした後、人工唾液の入ったビーカー内に固定し、ビーカー内を一定の速度で攪拌し、粘膜表面から試料が消失する時間を測定した。結果を第2表に示す。

本発明品(D)

エチルセルロース(100cp)	3.0%
(45cp)	10.0%
ガムロジン	20.0%

各成分をエタノールに溶かし、ペースト状とする。

*日官HPC(L)〔日本曹達製〕

第 2 表

	1	2	3	4	5	6	7	平均
本発明品(D)	480以上	480以上	360	420	480以上	390	300	416
比較品(B)	30	240	120	0	0	180	60	90
比較品(F)	60	90	180	240	210	30	90	128

(単位：分)

本発明品(D)は、造膜性高分子物質だけの比較品(B)、水溶性の造膜性高分子物質と粘着付与^膜を配合した比較品(F)よりもはるかに長い滞留性を示した。

なお、上記の実験において、造膜性高分子物質をポリ酢酸ビニルに替えても同様の結果が得られた。

〔実施例3〕in vitroでの薬物放出実験

実験例1)で用いた本発明品(A)に塩酸ソブカイン

ヒマシ油	10.0%
精製水	5.0%
エタノール	52.0%
	100.0%

各成分をエタノールに溶かし、ペーストとする。

比較品(G)

エチルセルロース(100cp)	4.0%
(45cp)	10.0%
ヒマシ油	10.0%
精製水	5.0%
エタノール	71.0%
	100.0%

各成分をエタノールに溶かし、ペーストとする。

比較品(H)

ヒドロキシプロピルセルロース*	15.0%
ガムロジン	20.0%
ヒマシ油	5.0%
精製水	5.0%
エタノール	55.0%
	100.0%

0.5%を配合した製剤を用い、in vitroでの薬物放出実験を行なった。

実験は、水100mlを入れたビーカー内に一定面積になるように前記製剤2gを落下し、一定時間毎に水中の塩酸ソブカイン量を定量することにより行なった。

結果を図面に示す。

図面の結果から明らかなように、塩酸ソブカインは30分から6時間にかけて一定速度で放出されており、従ってこのことから本発明の薬剤が口腔内において薬物の効果を長時間に亘って持続させるものであることが認められた。

以下、実施例を示すが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

〔実施例1〕

エチルセルロース(100cp)	3.0%
ガムロジン	15.0%
ヒマシ油	3.0%
精製水	5.0%
塩酸ソブカイン	0.5%

特開昭62-142112(6)

2 8 1 - 2	7 3.5 5
	1 0 0.0

各々をエタノールにとかして混濁を得る。

この製剤は、歯牙に投与した時、う歯に長時間
残存するため、持続性の歯痛薬として使用される。

【实施例 2】

ポリ酢酸ビニル (サチノール [®] SN-10N)*	5.0%
β-グリチルレチン酸	0.3%
グルコン酸クロルヘキシジン液 (20%水溶液)	0.8%
精製水	30.0%
エタノール	53.9%
不均化ロジン (ハリタック8X)**	10.0%
	100.0%

各々とエタノールに溶かし、液剤を得る。

この薬剤は、歯肉ポケットに滴下し、歯槽膿瘍及び歯肉炎の症状の緩和に用いられる。

* 電気化学工業概論

● 糖原化成御料

塩酸シブカイン	0.5%
β -グリチルレチン酸	0.3%
ヒマシ油	2.0%
精製水	10.0%
エタノール	74.1%
	100.0%

各成分をエタノールに溶かし、液剤を得る。

この薬剤は、口腔内の傷に局下又はスプレーして鎮痛、殺菌などの目的で用いられる。

4. 図面の簡単な説明

図面は塩酸ジブカインを配合した本発明薬剤からの塩酸ジブカインの水中への経時的な放出率を示すグラフである。

出願人 ライオン株式会社
代理人 弁理士 小島隆司

【 突 出 例 3 】

エチルセルロース (100g)	2.0 %
、 (100g)	1 0.0 %
水添ロジン (ハイペール) 44%	2 0.0 %
ヒマシ油	1 0.0 %
トリアムシノロンアセトニド	0.005 %
グルコン酸アロルヘキシジン (20%水溶液)	0.8 %
精製水	5.0 %
エタノール	52.195 %
	100.0 %

各成分をエタノールに溶かし、ペーストを得る。

本製剤は、難治性の口内炎、アフタ性口内炎、舌炎など口腔粘膜の炎症性疾患に塗布剤として用いられる。

*** 麗川化學物製

〔 实 施 例 4 〕

エチルセルローズ (45sp)	3.0 %
セラック	1 0.0 %
セチルピリジニウムクロライド	0.1 %

